

Neuigkeiten aus der Huntington-Forschung. In einfacher Sprache. Von Wissenschaftlern geschrieben Für die Huntington-Gemeinschaft weltweit.

## Stummschaltung von Genen mittels einsträngiger RNA



Stummschaltung von Genen mit einsträngiger RNA ist möglicherweise sicherer und effektiver als bisherige Methoden

Von Dr Nayana Lahiri am 22. Oktober 2012

Bearbeitet von Dr Ed Wild; Übersetzt von Nathalia Weber

Ursprünglich veröffentlicht am 24. September 2012

*In den letzten Jahren gab es große Fortschritte in der Entwicklung von Methoden zur Stummschaltung von Genen als mögliche Behandlung der HK. Neuere, verbesserte und sicherere Techniken sind dabei immer willkommen. Aktuell sorgt die Ankündigung einer neuen Methode mit einsträngiger RNA für großen Wirbel. Worum geht es dabei?*

Medikamente zur Stummschaltung von Genen funktionieren, indem sie Zellen dazu bewegen, kein Huntingtin - das Protein, welches die für die Huntington Krankheit (HK) typischen Schäden verursacht - zu produzieren. Sie tun dies, indem sie in das System zur Proteinherstellung innerhalb der Zelle eingreifen.

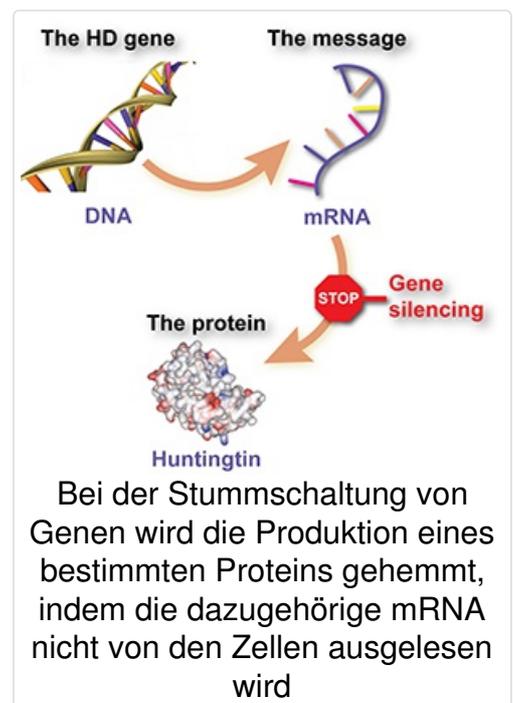
Es gibt zwei Strategien zur Stummschaltung von Genen: **Antisense-Oligonukleotide** (ASOs) und **RNA-Interferenz** (RNAi). Dieser Artikel beschäftigt sich mit RNA-Interferenz.

Während Wissenschaftler versuchten, die Testung dieses Verfahrens in klinischen Studien zu planen, haben sie zeitgleich an der Entwicklung einer neuen, hoffentlich verbesserten Technik der RNA-Interferenz gearbeitet. Um den Unterschied zwischen bereits existierenden und dieser neuen Technik der RNA-Interferenz erläutern zu können, müssen wir zunächst kurz erklären, wie aus Genen Proteine hergestellt werden. Bleiben sie dabei - es wird sich lohnen!

### Was sind DNA und RNA?

Die DNA enthält den Bauplan für einen Menschen. Sie ist ein langes Molekül, welches aus zusammengesteckten Teilen, den **Basen** besteht. Es gibt vier verschiedene Basen: C, A, G und T. Das sind also die Buchstaben, mit denen unser genetischer Code geschrieben ist.

Die DNA 'Doppelhelix' besteht aus zwei Strängen, die Seite an Seite zusammenhängen. Jeder Strang besteht aus einer Kette von Basen, und die beiden Stränge werden durch chemische Verbindungen zwischen den gegenüberliegenden Basen zusammengehalten. A verbindet sich



dabei mit T, und C verbindet sich mit G.

Um aus der DNA ein Protein herzustellen, muss eine 'Arbeitskopie' der DNA erstellt werden. Diese Kopie bezeichnet man als 'Boten-RNA' oder mRNA, abgeleitet vom englischen Begriff 'messenger RNA'. RNA ist eng mit der DNA verwandt, sieht aber ein klein wenig anders aus.

Die mRNA ist wie eine Schablone, die die Zellen dabei anleitet, ein Protein herzustellen. Wann immer eine Zelle ein Protein herstellt - auch das Huntingtin-Protein - tut sie das, indem sie den Instruktionen der mRNA folgt, welche als Bauplan für dieses Protein dient.

Wenn man die Huntingtin-RNA stört, also mit ihr interferiert, sorgt dies dafür, dass das Huntingtin-Protein nicht hergestellt wird. Der Hauptmechanismus der Gen-Stummschaltung liegt also in der RNA-Interferenz.

## **Nun zurück zur Stummschaltung von Genen**

Bisher haben Techniken zur Gen-Stummschaltung doppelsträngige RNA-Moleküle genutzt, sogenannte **siRNA**. Doppelsträngige RNA wurde bis jetzt benötigt, da einsträngige RNA von der zelleigenen Müllabfuhr entsorgt wird, bevor sie irgendeine Stummschaltung vornehmen kann.

Einmal in die Zelle gelangt, muss die doppelsträngige künstliche RNA in einzelne Stränge zerlegt werden, um sich an das zelleigene mRNA-Botenmolekül für Huntingtin binden zu können. Dann wird dieses mRNA-Stück von einem Enzym der Zelle zerlegt, so dass das mutierte Huntingtin-Protein nicht hergestellt wird.

Wir wissen, dass diese Methode die Menge an mutiertem Huntingtin-Protein in Zellen drastisch verringern kann. Was wir jedoch weniger genau wissen, ist, ob der mRNA-Strang, der von der doppelsträngigen RNA abgespalten wird, schädliche Nebenwirkungen in der Zelle anrichtet. Es besteht die Möglichkeit, dass die Zelle den freiliegenden Strang angreift und dadurch Schaden angerichtet wird. Eine andere Möglichkeit ist, dass der ungenutzte Strang sich an andere mRNA-Abschnitte binden und somit die Herstellung wichtiger Proteine verhindern könnte.

Doppelsträngige siRNA-Moleküle verbreiten sich darüber hinaus nicht sehr gut im Gehirn, was die Behandlung größerer Gehirnregionen erschwert.

Hinzu kommt, dass doppelsträngige siRNA sehr kompliziert verpackt werden muss, um in das betroffene Gewebe zu gelangen.

Es gab bereits erste Studien an Mäusen und Affen, die gezeigt haben, dass siRNA sicher und effektiv ist, aber wir Wissenschaftler sind ein vorsichtiges Volk und müssen wirklich von der Sicherheit überzeugt sein, bevor wir ein Medikament an Menschen verabreichen.

## **Einsträngige siRNA**

Eine Idee, um das mögliche Risiko unerwünschter Nebenwirkungen der RNA-Interferenz zu verringern, ist die Herstellung einsträngiger siRNA. Doch wie können wir das Stabilitätsproblem überwinden - also die ärgerliche Angewohnheit der Zellen, die einsträngige mRNA direkt zu zerlegen?

Nach jeder Menge harter Arbeit, hat eine Gruppe von Forschern um David Corey in Dallas, in Kooperation mit ISIS Pharmaceuticals, kürzlich verkündet, dass sie das Problem endlich geknackt haben. Damit Sie eine Vorstellung von der Aufregung bekommen, die dies ausgelöst hat: Die Resultate wurden nicht nur in einem, sondern gleich in zwei aufeinanderfolgenden Artikeln in einer Ausgabe der Spitzenzeitschrift "Cell" veröffentlicht. Ein ziemlich großer Coup!

Indem sie einige chemische Modifikationen an früheren Versuchen unternommen hatten, konnte das Team um Corey einsträngige siRNA herstellen und diese in einer einfachen Salzwasserlösung verpacken. Sie konnten diese Lösung erfolgreich in die Flüssigkeitsräume im Gehirn der Versuchsmäuse injizieren und konnten dann zeigen, dass sich die siRNA an Huntingtin-mRNA bindet und so die Herstellung des Proteins verhindert.

## Eine Win-win-win-Situation?

Hinzu kommt, dass die Effekte einsträngiger siRNA im Gegensatz zu doppelsträngiger siRNA im gesamten Gehirn zu finden sind, anstatt lediglich in der Region rund um die Injektion zu verbleiben. Zumindest in den behandelten Mäusen produzierte die einsträngige siRNA einen Win-win-Effekt: Sie blieb stabil und breitete sich weiter aus.

Doch damit nicht zufrieden, gingen die Wissenschaftler noch weiter. Durch leichte Veränderungen der Struktur ihres Moleküls konnten sie auch eine einsträngige siRNA herstellen, die lediglich die Produktion des **mutierten**, nicht aber die des normalen Huntingtin-Proteins blockierte. Dies gelang ihnen, indem sie die siRNA gezielt auf den unnormal verlängerten 'CAG'-Abschnitt des mutierten Huntingtin-Gens ansetzten.

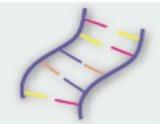
Mit einer einsträngigen siRNA müssen wir uns keine Gedanken darüber machen, was der zweite Strang anrichten könnte, und indem man gezielt die mRNA des mutierten Huntingtins angreift, muss man sich ebenfalls keine Sorgen darüber machen, was passiert, wenn auch das normale Huntingtin-Protein im Körper fehlt.

## Was kommt als nächstes?

Diese neue Methode sieht also in Versuchen mit Mäusen sicher und effektiv aus. Als nächstes müssen wir zeigen, dass sie auch in größeren Tieren sicher und effektiv wirkt, bevor sie schließlich am Menschen getestet werden kann. Das passiert gerade!

## Offene Fragen

Einige Fragen sind noch zu beantworten, bevor einsträngige siRNA-Interferenz an Menschen getestet werden kann.

	Stable in cells?	Good silencing?	Spreads far?
 Double-stranded siRNA	✓	✓	✗
 Single-stranded siRNA	✗	✗	✓
 Modified Single-stranded siRNA	✓	✓	✓

Medikamente mit einsträngiger siRNA könnten die Fähigkeit doppelsträngiger RNA, Gene stummzuschalten, mit dem Vorteil einsträngiger Moleküle, sich gut im Gehirn auszubreiten, vereinen.

Zunächst gibt es noch andere Gene, die einen längeren Abschnitt mit CAG-Wiederholungen beinhalten. Wir wissen zur Zeit noch nicht, ob einsträngige siRNA sich versehentlich auch an diese anheften und somit andere wichtige Gene ausschalten könnte.

Zweitens besteht noch das Problem der Verabreichung. Wie genau sollen wir die wichtigen Regionen im Gehirn von Huntington-Patienten erreichen? Glücklicherweise arbeiten Wissenschaftler aus anderen Fachgebieten bereits an diesem Problem. Ein Versuch mit einem ähnlichen Medikament mit einsträngiger siRNA zur Behandlung einer Erkrankung der Motoneurone (ALS) läuft zur Zeit.

Zuguterletzt stellt sich die Frage, wie wir die Effektivität des Medikaments in einer Studie messen und überwachen sollen. In Tiermodellen können wir dies tun, indem wir uns das Gehirngewebe ansehen und messen, wie viel Huntingtin-Protein hergestellt wurde. Dies ist beim Menschen wesentlich schwieriger, doch Spitzenforscher arbeiten bereits daran und wir denken, dass wir bald für erste Versuche bei Huntington-Patienten bereit sein werden.

## Weitere Verwendungsmöglichkeiten für einsträngige siRNA

Ein letzter Ausblick auf andere mögliche Anwendungsgebiete einsträngiger siRNA soll noch gegeben werden. Forscher setzen sich ebenfalls mit deren Anwendung in Kombination mit Stammzellen auseinander. Im Grunde arbeiten sie daran, Hautzellen von Huntington-Patienten zu entnehmen und diese in Nervenzellen umzuwandeln. Diese Nervenzellen könnten dann mit einsträngiger siRNA behandelt werden, um die Menge mutierten Huntingtins darin zu reduzieren, bevor sie schließlich wieder in das Gehirn eingepflanzt werden.

Es wird noch viele Jahre dauern, bis die Kombination aus einsträngiger siRNA und patienteneigenen Stammzellen als Behandlung genutzt werden können, doch es ist eine schöne Idee und gut zu wissen, dass alle theoretisch bestehenden Möglichkeiten verfolgt werden. In der Zwischenzeit gehen wir davon aus, dass einsträngige siRNA relativ schnell in klinischen Trials getestet werden kann.

---

*Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...*

---

### Glossar

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das vom Huntington-Gen hergestellt wird.

**RNA-Interferenz** Eine Art von Behandlung zur Gen-Stummschaltung bei der speziell entworfene RNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten.

**Stammzellen** Zellen, die sich in verschiedene Zelltypen teilen können

**siRNA** Eine Möglichkeit zur Abschaltung der Gene mit Hilfe von speziellen RNA-Molekülen - wie DNA, aber nur aus einem einzigen Strang gemacht - die auf das Nachrichten-Molekül in den Zellen gerichtet sind und ihnen sagen, ein bestimmtes Protein nicht herzustellen

**ASOs** Eine Art von Gen-Stummschaltungs-Behandlung, in der speziell entworfene DNA-Moleküle genutzt werden, um ein Gen auszuschalten

**RNA** Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

---

© HDBuzz 2011-2018. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

[hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Erstellt am 20. Januar 2018 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/099>